

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/57, 31/565 // (A61K 31/57, 31:565)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/17895 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 1995 (06.07.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/01420 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1994 (24.11.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 44 405.9 24. December 1993 (24.12.93) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: EHRLICH, Marika [DE/DE]; Bahnhofstrasse 1, D-55234 Framersheim (DE). KUHLE, Herbert [DE/DE]; Hotzelstrasse 18, D-63741 Aschaffenburg (DE). (74) Anwalt: GODDAR, Heinz; Boehmert & Boehmert, Nordemann und Partner, Hollerallee 32, D-28209 Bremen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: MEANS AND METHOD FOR HORMONAL CONTRACEPTION AND/OR THE TREATMENT OF ACNE (54) Bezeichnung: MITTEL UND VERFAHREN ZUR HORMONALEN KONTRAZEPTION UND/ODER ZUR AKNEBEHANDLUNG (57) Abstract <p>The means proposed for hormonal contraception and/or the treatment of acne comprise two hormone components packaged, physically separated from each other, in a packaging unit so that they can be administered sequentially. Each of the hormone components is made up of a number of physically separate, individually removable daily doses accommodated in the packaging unit. The hormonally active substance in one of the hormone components is essentially exclusively an oestrogen preparation which prevents the follicles from ripening, while the second hormone component contains an oestrogen preparation plus a dose of a gestagen preparation which is at least large enough to prevent ovulation. The total number of daily doses is equal to the number of days in the desired cycle, i.e. 5 to 14 for the first hormone component and 23 to 14 for the second component, the number of daily doses of the first component being less than the number of daily doses of the second component. These means are characterized in that the daily doses are arranged in the packaging unit in a way which indicates that the daily doses of the second hormone component are to be taken first, followed by the daily doses of the second component, the daily doses of the second component not containing a biogenic oestrogen combined with a synthetic oestrogen.</p> (57) Zusammenfassung <p>Mittel zur hormonalen Kontrazeption und/oder Aknebehandlung, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormontageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, gekennzeichnet durch eine derartige Anordnung der Tageseinheiten in der Verpackungseinheit, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, wobei die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente nicht die Kombination eines biogenen Östrogens und eines synthetischen Östrogens enthalten.</p>		

Mittel und Verfahren zur hormonalen Kontrazeption
und/oder zur Aknebehandlung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur hormonalen Kontrazeption und/oder Aknebehandlung, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormontageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der

- 3 -

nach Beginn der Menstruation angefangen wird, läßt sich die kontrazeptive Sicherheit dadurch erhöhen, daß bei der Erst-anwendung bereits am ersten Tag der Menstruation der Einnahme begonnen wird (Martindale 1993, S. 1177). Durch die Applikation der Östrogen/Gestagen-Kombination zu diesem frühen Zeitpunkt wird die Ovulation bei den herkömmlichen Ovulationshemmern hierdurch zuverlässig verhindert, wobei in Kauf genommen wird, daß der erste Einnahmezyklus verkürzt ist, das heißt also, wobei sich eine Zykluslänge bis zum Beginn der nächsten Entzugsblutung von etwa 24 Tagen ergibt. Aus demselben Grund wurde auch bei herkömmlichen Präparaten bereits empfohlen, bei Umstellung von einem hochdosierten Ovulationshemmer auf einen niedriger dosierten Ovulationshemmer das einnahmefreie Intervall zu verkürzen oder im ersten Einnahmezyklus ganz wegzulassen (s. a. a. o.).

Da in einem normalen ovulatorischen Zyklus also die Follikelreifung bereits im letzten Drittel der Lutealphase (vor der Menstruation) beginnt, läßt sich beim ovulationshemmenden Mittel der gattungsgemäßen Art eine zuverlässige Kontrazeption bei Ersteinnahme selbst dann bei besonders niedrig dosierten Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente nicht zuverlässig gewährleisten, wenn man mit der Einnahme der ersten Hormonkomponente am ersten Tag der Menstruation beginnt, zumal dann der erste Einnahmezyklus bis zur folgenden Entzugsblutung auf bis zu etwa 30 Tage verlängert würde.

Aus der DE-PS 43 08 406 (nicht vorveröffentlicht) ist bereits ein ovulationshemmendes Mittel in Form eines Kombinationspräparates zur Kontrazeption bekannt, bei dem zumindest eine sowohl Östrogen- als auch gestagenhaltige Hormonkomponente vorgesehen ist, bei der die Tageseinheiten sowohl ein biogenes Östrogen als auch ein synthetisches Östrogen enthalten. Die Erfindung bezieht sich nicht auf derartige Präparate.

- 5 -

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß mindestens eine der Hormonkomponenten mindestens teilweise zur transdermalen Verabreichung ausgebildet ist.

Ferner schlägt die Erfindung vor, daß mindestens einige der Tageseinheiten mindestens einer der Hormonkomponenten zu (jeweils) einer Depoteinheit zusammengefaßt sind.

Dabei ist vorgeschlagen, daß mindestens zwei Paare aus erster und zweiter Hormonkomponente in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektioniert sind.

Außerdem kann die Erfindung gekennzeichnet sein durch mindestens eine wenigstens zwei Hormonkomponentenpaare überlappende Depoteinheit.

Schließlich kann das Mittel nach der Erfindung auch dadurch gekennzeichnet sein, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente(n) einen stufenweise ansteigenden Östrogengehalt aufweisen.

Das Verfahren nach der Erfindung, welches insbesondere unter Verwendung eines Hormonmittels nach der Erfindung durchführbar ist, zeichnet sich dadurch aus, daß bei Erstverabreichung des Mittels am ersten Tag der Menstruation mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente begonnen wird; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle weiteren Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente eingenommen werden; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente eingenommen werden; und daß schließlich daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall die Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente des nachfolgenden Zyklus anschließt.

komponente) der gattungsgemäßen Art dadurch durchführen, daß im ersten Einnahmezyklus die sieben Tageseinheiten bzw. Tabletten der ersten Hormonkomponente verworfen werden, so daß man also sofort am ersten Menstruationstag mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente beginnt. Daran anschließend erfolgt die Einnahme nach dem üblichen Schema.

Andererseits kann aber auch so vorgegangen werden, daß eine Verpackungseinheit verwendet wird, in der die zweite Hormonkomponente den Einnahmetagen 1 bis 21, bei einem gewünschten Gesamtzyklus von 28 Tagen, und die erste Hormonkomponente den Einnahmetagen 22 bis 28 zugeordnet wird, woraufhin dann die nächste Verpackungseinheit, beginnend mit der zweiten Hormonkomponente, anschließt, etc..

Eine weitere Alternative besteht darin, eine Verpackungseinheit zu verwenden, bei der die Ziffern der Einnahmetage durch den Benutzer eingestellt werden können, so daß der erste Einnahmetag entweder auf die erste Tageseinheit der ersten Hormonkomponente oder aber auf die erste Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente fällt, wobei ggf. eine runde Packungsform verwendet werden kann, wie sie z. B. beim handelsüblichen Präparat "Trisequens" Verwendung findet.

Die erste Hormonkomponente und die zweite Hormonkomponente können bei dem ovulationshemmenden Mittel nach der Erfindung im übrigen entsprechend der DE-PS 41 04 385 zusammengesetzt sein, auf welche zur weiteren Erläuterung insoweit verwiesen wird.

Zu der bei der Erfindung ggf., wenn auch nicht vorzugsweise, vorgesehenen Möglichkeit der transdermalen Verabreichung mindestens einer der Hormonkomponenten ist zu bemerken, daß es aus Brit. Med. J. 297 (1988), 900-901 bereits bekannt

Beispiel 2:

Es wurde ein ovulationshemmendes Mittel verwendet, welches 18 Tageseinheiten mit jeweils 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel sowie 10 Tageseinheiten mit jeweils 20 µg Ethinylestradiol enthielt. Die Verabreichung entsprach Beispiel 1. Die Beobachtungen entsprachen ebenfalls dem Beispiel 1.

Beispiel 3:

Zur ovulationshemmenden Behandlung wurde alle vier Wochen (jeweils am Tag 1) eine intramuskuläre Injektion von 50 mg Estradiolundecylat vorgenommen. Zusätzlich wurden von Tag 6 bis Tag 28 (23 Tageseinheiten) täglich 2 mg Cyproteronacetat oral eingenommen. Das Mittel zeigte bei guter kontrazeptiver Sicherheit praktisch keine Nebenwirkungen.

Beispiel 4:

Zur ovulationshemmenden Behandlung wurden täglich 100 µg Estradiol transdermal - mit Hilfe eines Pflasters, das zweimal pro Woche gewechselt wurde - appliziert, d. h. am Tag 1, Tag 4, Tag 8, Tag 11 usw., dementsprechend alle 3,5 Tage. Zusätzlich wurden zwischen Tag 8 und Tag 28 täglich (21 Tageseinheiten) jeweils 150 µg Desogestrel verabreicht. Auch hierbei wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet, bei guter kontrazeptiver Sicherheit.

Die in der vorstehenden Beschreibung, in der Zeichnung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

- 11 -

3. Mittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine feste Numerierung der Tageseinheiten.

4. Mittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine variable Numerierung der Tageseinheiten in der Weise, daß der erste Einnahmetag wahlweise der ersten Tageseinheit der ersten oder der zweiten Hormonkomponente zuschreibbar ist.

5. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten mindestens teilweise zur oralen Verabreichung ausgebildet ist.

6. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten mindestens teilweise zur transdermalen Verabreichung ausgebildet ist.

7. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einige der Tageseinheiten mindestens einer der Hormonkomponenten zu (jeweils) einer Depoteinheit zusammengefaßt sind.

8. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Paare aus erster und zweiter Hormonkomponente in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektioniert sind.

9. Mittel nach Anspruch 7 und Anspruch 8, gekennzeichnet durch mindestens eine wenigstens zwei Hormonkomponentenpaare überlappende Depoteinheit.

10. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente(n) einen stufenweise ansteigenden Östrogengehalt

- 13 -

ponente als zuerst und die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß bei Erstverabreichung des Mittels die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente verworfen werden.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten oral verabreicht wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten transdermal verabreicht wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einige der Tageseinheiten mindestens einer der Hormonkomponenten als Depoteinheit verabreicht werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente(n) einen stufenweise ansteigenden Östrogengehalt aufweisen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.
PCT/DE 94/01420

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4313926	03-11-94	NONE	
DE-A-4308406	16-06-94	EP-A- 0628312	14-12-94
WO-A-9213539	20-08-92	DE-C- 4104385	13-08-92
		AU-A- 1191092	07-09-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
DE-A-4104385	13-08-92	AU-A- 1191092	07-09-92
		WO-A- 9213539	20-08-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
WO-A-9004330	03-05-90	US-A- 4921843	01-05-90
		AU-B- 620940	27-02-92
		AU-A- 4497089	14-05-90
		CA-A- 2001144	20-04-90
		EP-A- 0397823	22-11-90
		JP-T- 3502932	04-07-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 94/01420

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4313926	03-11-94	KEINE	
DE-A-4308406	16-06-94	EP-A- 0628312	14-12-94
WO-A-9213539	20-08-92	DE-C- 4104385	13-08-92
		AU-A- 1191092	07-09-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
DE-A-4104385	13-08-92	AU-A- 1191092	07-09-92
		WO-A- 9213539	20-08-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
WO-A-9004330	03-05-90	US-A- 4921843	01-05-90
		AU-B- 620940	27-02-92
		AU-A- 4497089	14-05-90
		CA-A- 2001144	20-04-90
		EP-A- 0397823	22-11-90
		JP-T- 3502932	04-07-91

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☐ ~~BLURRED~~ OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ ~~CL~~ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.